

FICHE DEMETER

(Documents pour l'évaluation médicale des produits toxiques vis-à-vis de la reproduction)

N° DEM 109

Formule

C₇H₈O

Numéro CAS

100-51-6

Alcool benzylique

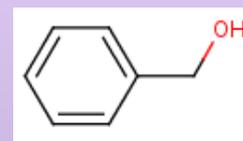
Famille chimique

Alcool aromatique

SYNTHÈSE DES NIVEAUX DE PREUVE DE DANGER PAR PÉRIODES D'EXPOSITION

	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Pas de donnée disponible	Pas d'évaluation possible (données partielles)
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Pas d'évaluation possible (données partielles)
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : pas d'effet (1 seule espèce testée)
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : pas d'effet (1 seule espèce testée)
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible
Allaitement ou exposition post-natale	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible

Formule éclatée



Synonymes

Phénylméthanol ;
α-Hydroxytoluène

Names / Synonyms

(Hydroxymethyl)Benzene ;
Hydroxytoluene ;
α-Hydroxytoluol ;
Benzyl Alcohol

Légende



Pas d'effet



Pas d'évaluation possible



Preuves limitées d'un effet



Preuves suffisantes d'un effet

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Mutagène	UE : non classé (19 ^{ème} ATP, 1993 ; CLP00).
Classification Cancérogène	UE : non classé (19 ^{ème} ATP, 1993 ; CLP00). IARC : non classé. EPA : non classé.
Classification Reproduction	UE : non classé (19 ^{ème} ATP, 1993 ; CLP00).
Valeurs limites d'exposition professionnelle	-

FT INRS

N° 170

www.inrs.fr/fichetox

Biotox

Pas de fiche

Glossaire

CARACTÉRISTIQUES

Propriétés physicochimiques	Forme : liquide sirupeux incolore.
	Solubilité : soluble dans l'eau et forme avec elle un azéotrope (à 91 % d'eau) qui bout à 99,9 °C à la pression atmosphérique. Soluble dans la plupart des solvants organiques.
	Volatilité : peu volatil (13,3 Pa à 30 °C).
	Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait : <ul style="list-style-type: none"> • Poids moléculaire : 108,13 • Pka • Liaison protéine • Coefficient de partage n-octanol/eau (K_{OW}) : 1,1
	Autre : odeur douce et aromatique.
	Facteur de conversion : 1 ppm = 4,4 mg/m ³
Toxicocinétique	Voies d'expositions : essentiellement cutanée, peu probable par inhalation en raison de sa faible volatilité.
	<p>Métabolisme : chez l'humain, il est rapidement absorbé par voie orale et semble être faiblement absorbé par voie cutanée (résultats de tests <i>in vitro</i>). Par inhalation, seules des données chez l'animal indiquent une absorption modérée.</p> <p>Après absorption, chez l'homme comme chez l'animal, l'alcool benzylique est rapidement oxydé dans le foie en acide benzoïque, qui, conjugué à la glycine, forme l'acide hippurique. Chez l'humain, la majorité de l'alcool benzylique est éliminé dans les urines sous forme d'acide hippurique (75 à 85 % d'une dose de 1,5 g administrée par voie orale). L'administration de fortes doses peut amener à l'excrétion urinaire d'acide benzoïque sous forme de glucuro-conjugué.</p> <p>En raison de son faible poids moléculaire, il est probable que l'alcool benzylique puisse franchir la barrière fœto-placentaire.</p>
Indices biologiques d'exposition	Lorsqu'il existe un biomarqueur d'exposition susceptible d'être dosé en routine par un laboratoire francophone, les indices biologiques d'exposition utilisables sont signalés dans la base Biotox accessible par le lien positionné en 1 ^{ère} page. Dans le cas contraire, les Indices biologiques d'exposition éventuellement publiés à l'étranger ne sont pas signalés dans Demeter.

DANGERS POUR LA REPRODUCTION

Principales données humaines

Références bibliographiques	Résultats
	Pas de donnée.

Synthèse des données humaines

Aucune étude sur la reproduction ou le développement n'a été identifiée pour l'alcool benzylique.

Principales données animales

Références bibliographiques	Protocole
Dieter MP - Toxicology and carcinogenesis studies of benzyl alcohol (cas n° 100-51-6) in F344/N Rats and B6C3F ₁ Mice (gavage studies). Technical Report Series N° 343. National Toxicology Program, 1989 http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/tr343.pdf .	<i>Étude</i> : de cancérogenèse (103 semaines) <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : mâle/femelle <i>Substance</i> : alcool benzylique (pureté 99 %)
	<i>Doses</i> : 200 et 400 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : - <i>BPL</i> : oui <i>Méthode OCDE</i> : 451 <i>Cotation Klimisch</i> : 1
	Description des principaux effets observés
	Dans les conditions expérimentales de l'étude, les examens macroscopiques et microscopiques n'ont révélé aucun effet de l'alcool benzylique sur les organes de la reproduction des mâles ou des femelles. Cette étude a permis de définir une NOAEL de 400 mg/kg/j pour la toxicité systémique.

Références bibliographiques	Protocole
Dieter MP - Toxicology and carcinogenesis studies of benzyl alcohol (cas n° 100-51-6) in F344/N Rats and B6C3F ₁ Mice (gavage studies). Technical Report Series N° 343. National Toxicology Program (NTP), 1989 http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/tr343.pdf .	<i>Étude</i> : de cancérogenèse (103 semaines) <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : souris <i>Sexe</i> : mâle/femelle <i>Substance</i> : alcool benzylique (pureté 99 %)
	<i>Doses</i> : 100 et 200 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : - <i>BPL</i> : oui <i>Méthode OCDE</i> : 451 <i>Cotation Klimisch</i> : 1
	Description des principaux effets observés
	Dans les conditions expérimentales de l'étude, les examens macroscopiques et microscopiques n'ont révélé aucun effet de l'alcool benzylique sur les organes de la reproduction des mâles ou des femelles. Cette étude a permis de définir une NOAEL de 200 mg/kg/j pour la toxicité systémique.

Synthèse des données animales

L'alcool benzylique est sans effet sur les appareils de la reproduction des mâles ou des femelles (2 espèces). Cependant, les effets sur la fertilité n'ont pas été évalués (aucune étude de reproduction).

Références bibliographiques	Protocole
Hardin BD, Schuler RL, Burg JR, Booth GM et al. - Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. <i>Teratog Carcinog Mutagen.</i> 1987 ; 7 (1) : 29-48.	<i>Étude</i> : développement prénatal (étude de screening) <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : souris <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : alcool benzylique
	<i>Doses</i> : 750 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j13 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2
	Description des principaux effets observés
	Une forte létalité a été observée au cours de la phase de traitement (18 femelles sur 50) entre les 3 et 13 ^{èmes} jours de gestation, ainsi qu'un décès 1 jour après l'arrêt du traitement. Les femelles ont par ailleurs présenté plusieurs signes cliniques de toxicité (prostration, hypothermie, cyanose, pilo-érection, etc.) lors de la phase de traitement. Seuls les signes de pilo-érection ont persisté chez certaines femelles

	<p>après l'arrêt du traitement. Aucun effet sur les indices de gestation, le nombre total de résorptions, la durée moyenne de gestation ou sur le nombre de fœtus vivant par portée n'a été observé. Une baisse significative du poids des femelles traitées ($p < 0,001$) a été observée en fin de gestation (J18), la baisse étant sensiblement réduite ($p < 0,05$) au 3^{ème} jour post-partum par comparaison aux femelles du lot témoin.</p> <p>Les effets du traitement sur la progéniture se sont traduits par une baisse significative du poids de naissance et du gain de poids au cours des trois premiers jours postnataux chez les nouveau-nés. En revanche, le traitement n'a pas eu d'incidence sur le taux de survie des petits.</p>
Références bibliographiques	Protocole
York RG, Barnwell PL, Pierrera M, Schuler RL et al. - Evaluation of twelve chemicals in a preliminary developmental toxicity test. <i>Teratology</i> . 1988 ; 37 (5) : 503-04.	<p><i>Étude</i> : développement prénatal (étude de screening)</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage)</p> <p><i>Animal</i> : souris</p> <p><i>Sexe</i> : femelle</p> <p><i>Substance</i> : alcool benzylique</p> <p><i>Doses</i> : 550 mg/kg/j</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j15</p> <p><i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
	Description des principaux effets observés
	<p>Le traitement n'a pas eu d'incidence sur la mortalité ou le poids des femelles au cours de la gestation. Les causes du décès d'une souris sur 50 n'ont pas été attribuées au traitement. Aucun signe clinique de toxicité n'a été relevé pendant ou après le traitement. Aucune différence sur les indices de gestation, le nombre total de résorptions, la durée moyenne de gestation, le nombre de fœtus vivant par portée, le poids des petits à la naissance ou au 3^{ème} jour post-partum n'a été observé entre les animaux traités et témoins.</p> <p>Une NOAEL de 550 mg/kg/j sur le développement a pu être déterminé.</p>
Synthèse des données animales	
L'alcool benzylique n'est pas toxique pour le développement en absence de toxicité maternelle (1 seule espèce testée).	

Autres données pertinentes	L'alcool benzylique induit des aberrations chromosomiques sur cellules CHO <i>in vitro</i> (NTP, 1989 ; Anderson BE, Zeiger E, Shelby MD, Resnick MA et al. – Chromosome aberration and sister chromatid exchange test results with 42 chemicals. <i>Environ Mol Mutagen</i> . 1990 ; 16 (Suppl 18) : 55-137).
-----------------------------------	--

COMMENTAIRES

- Malgré l'absence de donnée sur la fertilité, signalons que les études de cancérogenèse réalisées sur le rat et la souris n'ont pas mis en évidence d'effet sur les organes de la reproduction des mâles ou des femelles (NTP, 1989). Par ailleurs, la perfusion intra-utérine de 0,5 à 2g d'alcool benzylique chez la vache entraîne des perturbations du cycle œstral mais sans effet sur la fertilité (INRS, FT 170).
- L'administration orale d'acide benzoïque, le principal métabolite de l'alcool benzylique, n'a entraîné aucun effet sur la reproduction lors d'une étude sur plusieurs générations chez la souris (NOAEL de 750 mg/kg/j) (Hardin, 1987).
- L'acide benzoïque est le premier métabolite du toluène, lui-même classé toxique pour la reproduction (R2CLP). Les effets sur le développement sont consécutifs à l'incapacité métabolique du fœtus et du très jeune enfant à conjuguer l'acide benzoïque, augmentant ainsi sa cinétique d'élimination.
- Dans sa revue de la littérature sur la toxicologie de l'alcool benzylique, le comité des experts européen sur les additifs alimentaires conclut à l'absence de toxicité sur la reproduction et le développement pour cette substance (Opinion of the Scientific Committee on food on Benzyl alcohol expressed on 24 September 2002. SCF/CS/ADD/FLAV/78 Final. European Commission, 2002 (http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out138_en.pdf)).

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

Les effets de l'alcool benzylique sur la fertilité dans les deux sexes ont été testés selon des études non conformes aux règles actuellement considérées comme adéquates afin de détecter des signaux d'alerte de risque d'atteinte de la fertilité. Aucun signal d'alerte n'a cependant été détecté.

Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire durant les visites de médecine du travail. Si de telles difficultés existent, le rôle de l'exposition professionnelle sera évalué. Si nécessaire une orientation vers une consultation spécialisée sera proposée en fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

Exposition durant la grossesse

L'alcool benzylique a été testé selon des études de bonne qualité dans une espèce animale, et aucun signal d'alerte n'a été détecté : aucun effet n'a été observé en dehors d'une baisse du poids de naissance dans un contexte de toxicité maternelle. Néanmoins, les règles actuellement considérées comme optimales demandent que des études soient conduites dans deux espèces afin de détecter des signaux d'alerte de risque pour le développement fœtal. Du fait de l'absence de données fiables permettant de détecter des signaux d'alerte, nous proposons de prendre une marge de sécurité supplémentaire et de considérer que la valeur moyenne d'exposition atmosphérique ou l'indice biologique d'exposition à ne pas dépasser est égale au dixième de la valeur officielle (VLEP ou VLB).

Ces recommandations s'accordent avec celles concernant les solvants organiques en général. L'effet « famille » des solvants organiques est à considérer. Les études épidémiologiques ont montré, pour des expositions à de fortes concentrations, une augmentation des avortements ou des petits poids à la naissance. Testés individuellement sur l'animal, ces solvants ne montrent parfois pas d'effet. Nous considérons que pour les solvants organiques, il est conseillé d'exposer le moins possible les femmes enceintes. La Société française de médecine du travail recommande une exposition inférieure à 10 % de la VME ou de l'IBE*. En cas d'exposition concomitante à plusieurs solvants, la règle d'additivité des risques devra être utilisée $C = C1/VME1 +$

$C2/VME2 + \dots + Cx/VMEx$ devra être inférieur à 0,1. Si une exposition par voie cutanée est possible, cette voie d'exposition sera également prise en compte et la mesure des marqueurs biologiques d'exposition sera privilégiée.

Exposition durant l'allaitement

Nous n'avons retrouvé aucune étude publiée chez l'homme sur les risques pour l'enfant en cas d'exposition de la mère pendant l'allaitement. Dans le doute, on évitera d'exposer une femme allaitant à des niveaux supérieurs à ceux autorisés durant la grossesse. Cette position est renforcée par le fait qu'il s'agit d'un solvant, produit susceptible de passer dans le lait. En cas de signes cliniques chez l'enfant (sommolence, troubles digestifs...), une consultation pédiatrique est conseillée.

Les règles générales de prévention du risque chimique s'appliquent. Notamment l'employeur doit, pour toute activité susceptible de présenter un risque d'exposition, procéder à l'évaluation des risques encourus pour la santé (art. R. 4412-5 du Code du Travail). Il prend en compte entre autres « la nature, le degré et la durée d'exposition, les conditions dans lesquelles se déroulent les activités ». L'employeur définit et applique les mesures de prévention visant à supprimer ou à réduire au minimum le risque d'exposition à des agents chimiques dangereux. Si les résultats de l'évaluation révèlent un risque pour la santé, ce risque doit être supprimé (art. R. 4412-15 du Code du Travail). En cas d'impossibilité, la substitution par un autre agent chimique moins dangereux est préconisée. Si elle n'est pas possible, l'émission de polluants doit être réduite au maximum, les polluants captés à la source, et en dernier lieu des mesures de protection individuelle doivent être proposées.

* Conso F, Contassot JC, Falcy M, Faupin F et al. - Salariées enceintes exposées à des substances toxiques pour le développement fœtal. Surveillance médicale. Recommandations de la Société française de médecine du travail, novembre 2004. Pratiques et déontologie TM 3. *Doc Méd Trav.* 2005 ; 101, 1^{er} trimestre 2005 : 9-20.

RÉSULTATS DE LA STRATÉGIE BIBLIOGRAPHIQUE (niveau 2) Alcool benzylique (2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
ECB Risk assessment Summary risk assessment report	Pas sur LP
IUCLID	18/02/2000
Etiquetage	Aucun
NTP CERHR	Aucun
NTP Organ systems toxicity abstracts NTP TER NTP RDGT NTP RACB	Aucun Aucun Aucun
INRS	FT 170 (2004)
CSST	22/02/2008
ATSDR	Aucun
EPA / OPPT	Aucun
OEHHA	Aucun
IRSST	Aucun
Arbete och Hälsa	Aucun
TOXNET HSDB CCRIS GENE-TOX IRIS	20/04/2009 15/01/2008 22/08/1991 Aucun
Bases de données bibliographiques INRS-Biblio Toxline DART Medline Reprotox CISME (CD docis)	> = 1999 2 références 11 références 11 références 4 références 06/2008 Aucun
INCHEM ICSC EHC CICADS HSG PIM SIDS	04/2000 Aucun Aucun Aucun Aucun Aucun 11/2001
NIOSH HEALTH GUIDELINES POCKET GUIDE RTECS (par pocket guide)	Aucun Aucun Aucun
Ouvrages spécifiques reproduction Shepard et Thomas Lewis Frazier et Hage	2001 1991 Aucun
Ouvrages de toxicologie Patty's toxicology Lauwerys SAX'S	2001 1999 2004
Classification cancérogène IARC CE EPA	Aucun